

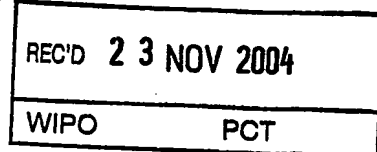


PCT/AT 2004/000390

ÖSTERREICHISCHES PATENTAMT

A-1200 Wien, Dresdner Straße 87

Kanzleigebühr € 16,00
Schriftengebühr € 65,00



Aktenzeichen A 1750/2003

Das Österreichische Patentamt bestätigt, dass

Dr. Josef Constantin SZELES
in A-1190 Wien, Glanzinggasse 5/7,

am **4. November 2003** eine Patentanmeldung betreffend

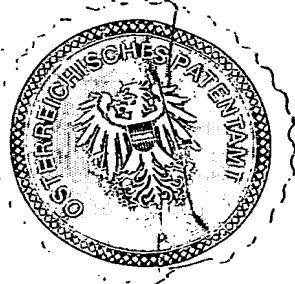
**"Verwendung von den enzymatischen Abbau von endogenen Opioid-
Neuropeptiden hemmenden Substanzen",**

überreicht hat und dass die beigeheftete Beschreibung mit der
ursprünglichen, zugleich mit dieser Patentanmeldung überreichten
Beschreibung übereinstimmt.

Österreichisches Patentamt
Wien, am 10. November 2004

Der Präsident:

i. A.



HRNCIR
Fachoberinspektor

**PRIORITY
DOCUMENT**

SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

BEST AVAILABLE COPY

A1750/2003

030000

Urtext

R 42596

(51) Int. Cl.:

AT PATENTSCHRIFT

(11) Nr.

(73) Patentinhaber: SZELES, Josef Constantin, Dr.
Wien (AT)

(54) Titel: Verwendung von den enzymatischen Abbau von endogenen Opioid-
Neuropeptiden hemmenden Substanzen

(61) Zusatz zu Patent Nr.

(66) Umwandlung von GM /

(62) gesonderte Anmeldung aus (Teilung): A

(30) Priorität(en):

(72) Erfinder:

(22) (21) Anmeldetag, Aktenzeichen: 04. NOV. 2003 , A /

(60) Abhängigkeit:

(42) Beginn der Patentdauer:

Längste mögliche Dauer:

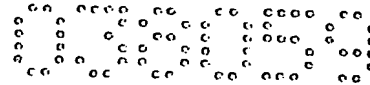
(45) Ausgabetag:

(56) Entgegenhaltungen, die für die Beurteilung der Patentierbarkeit in Betracht
gezogen wurden:

Durch eine Punktualstimulation, bei welcher elektrischer Strom über in die Haut eingestochene Nadelelektroden zugeführt wird, wobei diese Nadelelektroden insbesondere an spezifisch empfindlichen Punkten einer Ohrmuschel platziert werden, kann bei der überwiegenden Anzahl mit einer solchen Stimulation behandelter Patienten eine sehr gute Linderung vorliegender Schmerzen erzielt werden. Es wird meist eine Schmerzreduktion um mehrere Stufen der VAS-Skala (Visuelle Analoge Schmerzskala; 0 kein Schmerz, 1-3 geringer Schmerz, 4-6 starker Schmerz, 7-10 unerträglicher Schmerz) erreicht, in vielen Fällen Schmerzfreiheit. Verschiedene Patienten sprechen auf eine solche Punktualstimulation nicht oder nur in geringem Ausmaß an und es ist die mit einer solchen Punktualstimulation erzielbare Schmerzreduktion bei sehr starken Schmerzen oft unzureichend.

Die vorliegende Erfindung zeigt einen Weg zur Wirkungsintensivierung der vorgenannten Punktualstimulation, um auch bei Patienten, die auf diese Punktualstimulation nicht oder nur in geringem Ausmaß ansprechen, und bei Patienten, die an sehr starken Schmerzen leiden, eine gute Schmerzreduktion zu erzielen.

Die Erfindung sieht hiezu die Verwendung einer sterilen wässrigen Lösung einer den enzymatischen Abbau von endogenen Opioid-Neuropeptiden hemmenden Substanz zur Herstellung eines zur intravenösen Infusion vorgesehenen Präparates für die Wirkungsintensivierung einer Punktualstimulationstherapie, bei der elektrischer Strom über in die Haut eingestochene Nadelelektroden zugeführt wird, vor. Mit Infusion der solcherart gebildeten Infusionslösung kann bei Patienten, die zuvor nicht oder nur unzureichend auf die Punktualstimulation angesprochen haben, bei der Punktualstimulation eine gute Stimulationswirkung im Sinne einer Schmerzreduktion erzielt werden und auch bei sehr starken Schmerzen eine weitgehende Schmerzreduktion bis hin zur Schmerzfreiheit erzielt werden. Es wird durch die Anwendung des zur intravenösen Infusion vorgesehenen Präparates



von endogenen Opioid-Neuropeptiden hemmenden Substanz, insbesondere D-Phenylalanin, von mindestens 5 g/l angewendet wird. Das solcherart erhaltene Präparat weist eine gute Verträglichkeit bei gleichzeitig guter Abbauehemmung auf.

Eine günstige Variante ist dadurch gekennzeichnet, dass eine sterile wässrige Lösung mit einem Gehalt an D-Leucin von mindestens 5 g/l angewendet wird.

Eine weitere Variante, die hinsichtlich des Wirkungsspektrums der Abbauehemmung Vorteile zu bieten vermag, ist dadurch gekennzeichnet, dass eine sterile wässrige Lösung von D-Phenylalanin und D-Leucin mit einem Summengehalt von mindestens 5 g/l angewendet wird.

Eine Ausführungsform, bei der die Verträglichkeitsempfindung bei der Infusion des Präparates verbessert ist, ist dadurch gekennzeichnet, dass eine zusätzlich ein Antiemetikum enthaltende sterile wässrige Lösung angewendet wird.

Die vorliegende Erfindung schafft auch ein Verfahren zur Punktualstimulationstherapie, bei welcher elektrischer Strom über in die Haut eingestochene Nadelelektroden zugeführt wird, wobei ergänzend ein die Wirkung dieser Stimulation intensivierendes Präparat, welches eine den enzymatischen Abbau von endogenen Opioid-Neuropeptiden hemmende Substanz enthält, in Form einer intravenösen Infusion verabreicht wird. Es ist damit eine gute Wirkung hinsichtlich eines raschen Wirkungseintrittes und einer Wirkungsintensivierung der Schmerzreduktion bis zur Schmerzausschaltung erzielbar und dies auch bei Patienten, die auf eine ohne die genannte Infusion erfolgende Punktualstimulation nicht oder nur in geringem Umfang ansprechen. Das Verfahren ist praktisch nebenwirkungsarm und bewirkt weder eine Atemdepression noch einen nachteiligen Einfluss auf das Herz-Kreislaufsystem.

Bei einer hinsichtlich der Dosierung und einer guten Abbauehemmung vorteilhaften Ausbildung des Verfahrens wird eine D-Phenylalanin enthaltende wässrige Lösung in Form einer intravenösen Infusion verabreicht. Eine gleichfalls günstige Variante sieht vor, dass eine D-Leucin enthaltende wässrige Lösung in Form einer intravenösen Infusion verabreicht wird. Zum Erzielen eines breiten Wirkungsspektrums der Abbauehemmung ist es günstig, wenn eine D-Phenylalanin und D-Leucin enthaltende wässrige Lösung in Form einer intravenösen Infusion verabreicht

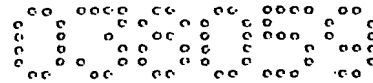
wird. Bei der intravenösen Verabreichung einer Lösung von D-Phenylalanin wird vorteilhaft eine Menge von mehr als 0,1 g pro Kilo Körpergewicht des Behandelten verabreicht. Die Verabreichung von D-Phenylalanin erfolgt vorzugsweise in Form einer Lösung mit einer Konzentration von mindestens 5 g/l. Dies ist für die Abbauhemmung günstig.

Hinsichtlich der zu erzielenden Abbauhemmung der während der Punktualstimulation freigesetzten Opioid-Neuropeptide, kann die Fließrate der Infusion in einem verhältnismäßig weiten Bereich gewählt werden. Geringe Fließraten werden allgemein angenehmer empfunden. Man kann die Fließrate auf das Befinden des Behandelten während der Infusion abstimmen. Durch Zusatz eines Antimetikums zur Infusionslösung wird diese Abstimmung erleichtert. Eine Abstimmung der Fließrate der Infusion dahingehend, dass die Dauer der Infusion mindestens eine Stunde beträgt, ist in der Regel für das Befinden und auch für das Zusammenwirken mit der Punktualstimulation im Sinne einer Abbauhemmung günstig.

Vorzugsweise wird vorgesehen, dass die intravenöse Infusion während der mit Zufuhr elektrischen Stromes erfolgenden Punktualstimulation vorgenommen wird. Dies ergibt ein besonders gutes Zusammenwirken der Infusion mit der Punktualstimulation. Es ist dabei auch für einen raschen Wirkungseintritt günstig, wenn die intravenöse Infusion mindestens 10 min vor dem Beginn der Punktualstimulation begonnen wird.

Wird die Punktualstimulation durch Stromzufuhr über an sensitiven Punkten beider Ohren eingestochene Nadelelektroden vorgenommen, kann auch bei sehr starken Schmerzen eine weitgehende Schmerzreduktion bis zur Schmerzausschaltung erzielt und dabei auch die Punktualstimulation sehr gut gesteuert werden.

Für die Behandlung schwerer und chronischer Schmerzen ist es oft vorteilhaft, wenn die Behandlung an mehreren aufeinander folgenden Tagen vorgenommen wird und dabei an jedem dieser Tage eine mindestens 4 bis 6 Stunden dauernde Punktualstimulation vorgenommen wird.



Behandlungsvorgängen eine einohrige Punktualstimulation ohne Infusion vorgenommen wird.

Es ist auch oft von Vorteil, wenn an einem oder mehreren Tagen vor der mit Infusion und beidohriger Punktualstimulation auszuführenden Behandlung eine einohrige Punktualstimulation ohne Infusion vorgenommen wird oder mehrere einohrige Punktualstimulationen ohne Infusion vorgenommen werden.

Hinsichtlich des im Rahmen des erfindungsgemäßen Verfahrens erfolgenden Punktualstimulationsvorganges ist es günstig, wenn im Zuge des jeweiligen Punktualstimulationsvorganges zunächst mit hoher Frequenz im Bereich von 50 bis 500 Hz stimuliert wird und darauf folgend mit niedriger Frequenz im Bereich von 2 bis 20 Hz stimuliert wird. Es ist auch oft zur schnelleren Schmerzreduktion günstig, intermittierend mit hoher Frequenz im Bereich von 50 bis 500 Hz und mit niedriger Frequenz im Bereich von 2 bis 20 Hz zu stimulieren.

B e i s p i e l e :

Patientin 60 Jahre

Karzinompatienten mit generalisierten Metastasen wird üblicherweise eine palliative Schmerztherapie mit Opioiden je nach Schweregrad nach Klassifizierung der WHO verabreicht. In diesem schweren Fall konnte medikamentös hinsichtlich der Schmerzen keine halbwegs erträgliche Situation, geschweige denn Schmerzfreiheit, erzielt werden. Da die Patientin nicht schmerzfrei war, war das Gehen nur sehr mühsam und mit Gehhilfe möglich. Außerdem waren so hohe Dosen an Schmerzmitteln und Opioiden erforderlich, dass das Sensorium stark eingetrübt war.

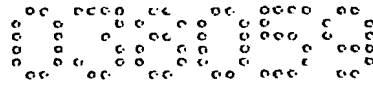
Es wurde eine Punktualstimulationstherapie mit folgender Behandlungsfolge durchgeführt:

An jeweils drei aufeinander folgenden Tagen wurde stationär im Krankenhaus eine beidohrige Punktualstimulation bei gleichzeitiger intravenöser Infusion einer den enzymatischen Abbau von endogenen Opioid-Neuropeptiden hemmenden Substanz durchgeführt. Danach wurde eine Punktualstimulation ohne Infusion während vier darauf folgender Tage mittels eines von der Patientin getragenen Kleingeräts zur Stromzufuhr an Nadelelektroden, welche an einem Ohr in die Haut eingestochen sind, vorgenommen. Diese Abfolge wurde in Abstimmung auf den Schmerzreduktionsbedarf der Pati-

Im Laufe jedes Behandlungsvorganges wurde rasch eine Schmerzreduktion, die dann bis zur Schmerzfreiheit reichte, erzielt. Nach Beendigung jedes Behandlungsvorganges blieb die Schmerzfreiheit einige Zeit erhalten, wonach ein leichter Schmerzanstieg eintrat. Durch die an drei aufeinander folgenden Tagen vorgenommenen Behandlungsvorgänge mit Stimulation an beiden Ohren und Infusion wurde die Zeitspanne der Schmerzfreiheit verlängert. Dieser Zustand wurde durch die nachfolgende, ohne Infusion vorgenommene Stimulation an einem Ohr bis zur nächsten dreitägigen Sequenz verlängert.

Patientin 45 Jahre

1. The first step in the process is to identify the problem or issue that needs to be addressed. This involves gathering information and understanding the context of the problem.



pergewicht. Der Lösung war auch ein Antiemetikum zugesetzt. Dauer der Infusion etwa 3 h. Im Zuge dieser Behandlung Schmerzreduktion bis zur Schmerzfreiheit (VAS-0). Nach 8 Tagen Entlassung aus der Klinik - beschwerdefrei, kein Erbrechen, keine Übelkeit, keine Medikation. Bei der Entlassung Applikation eines Gerätes für eine wie oben erwähnte, ohne Infusion erfolgende Punktualstimulation an einem Ohr, 4 Tage lang. Beschwerdefreiheit bleibt während dieser Stimulationszeit erhalten. An den folgenden Tagen fallweise leichte Schmerzen im abdominalen Bereich. Drei Tage nach Beendigung der vorausgegangenen Stimulation wieder Applikation eines Gerätes für eine 4 Tage dauernde Stimulation - sofort deutliche Erleichterung. Nach dieser Stimulation wieder Schmerzzunahme, aber ohne Medikation erträglich. Nach 3 weiteren Tagen neuerlich Applikation eines solchen Gerätes - beschwerdefrei. Nach Abnahme des Gerätes wieder leichte Zunahme der Schmerzen, wobei die Anzahl der Schmerzattacken und deren Intensität im Vergleich zu früher abgenommen hat. Nach einigen Tagen wieder ein Gerät für 4 Tage dauernde einohrige Stimulation appliziert - beschwerdefrei. Nach Abnahme des Gerätes langsamer Anstieg der Schmerzen auf VAS-3-4. 10 Tage nach Abnahme des Gerätes wieder beidohrige Punktualstimulation mit intravenöser Infusion wie oben angeführt. Schmerzreduktion auf VAS-0. Danach völlige Schmerzfreiheit 48 h lang. Darauf folgend langsame Schmerzzunahme bis auf Maximum VAS-4. 2 Wochen nach der beidohrigen Punktualstimulation wieder Applikation eines Gerätes zur viertägigen einohrigen Stimulation ohne Infusion - beschwerdefrei während der Stimulation. Weitere 2 Wochen danach neuerlich Applikation eines solchen Gerätes - beschwerdefrei während der Stimulation. Danach wieder fallweise stärkere Schmerzen paraumbilikal. Wieder Applikation eines Gerätes wie erwähnt - beschwerdefrei während der Stimulation. Später plötzlicher Anstieg der Schmerzen. Deshalb eine Woche danach neuerlich Punktualstimulation beidohrig mit Infusion. VAS-0. In den darauf folgenden Wochen wöchentlich Applikation eines Gerätes für viertägige einohrige Punktualstimulation. Während dieser Stimulationen Schmerzreduktion auf VAS-0. Auch während einer darauf folgenden dreiwöchigen Therapiepause keine Medikation, keine Übelkeit, kein Erbrechen. Gutes Befinden, guter Appetit, Körpergewicht nun 47 kg. Fortsetzung der Therapie mit Applikation des Gerätes für viertägige einohrige Stimulation in einwöchigen

und zweiwöchigen Abständen. Die Notwendigkeit einer Operation erscheint nicht mehr gegeben.

Patient 64 Jahre

Leberzirrhose (transplantationsbedürftig). Schmerzhaftes über 20 Jahre therapieresistente Lumboschialgie VAS 9,5.

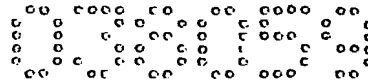
Primäre klinische Fragestellung, ob der Patient mit Punktualstimulation und Infusion schmerzfrei gestellt werden kann, weil postoperative Mobilisierung nach einer Transplantation für deren Erfolg unerlässlich ist. Deshalb sofort Punktualstimulation durch Stromzufuhr zu Nadelelektroden, welche in beide Ohren eingestochen waren und gleichzeitig intravenöse Infusion einer 20 g/l D-Phenylalanin enthaltenden wässrigen Lösung in einer 300 mg/kg Körpergewicht entsprechenden Menge. Infusionsdauer 3 h.

Im Zuge dieser Stimulation Schmerzreduktion von VAS 9,5 auf VAS 0. Patient verlässt schmerzfrei und ohne Eintrübung des Sensoriums bei gutem Wohlbefinden die Ambulanz. Fortsetzung dieser Behandlung durch einohrige Punktualstimulation ohne Infusion über 4 Tage. Danach noch immer völlig schmerzfrei. Im Laufe der folgenden Monate leichter Anstieg der Schmerzen bis letztendlich VAS-6. Daher nach 5 Monaten neuerlich beidohrige Punktualstimulation mit Infusion wie oben angeführt. Wieder völlige Schmerzfrierheit erzielt. Anschließend nochmals einohrige Punktualstimulation ohne Infusion über 4 Tage.

Patientin 70 Jahre

Seit einiger Zeit ständig Schmerzen im linken Mittelbauch und in der Schulter. VAS 9-10.

Vier Tage lang Punktualstimulation (ohne Infusion) durch Stromzufuhr zu Nadelelektroden, welche in ein Ohr eingestochen sind, ergab deutliche Schmerzlinderung von VAS-9 auf VAS-2 in der Schulter und auf VAS-0 im linken Mittelbauch. Die Mit-



chen waren und gleichzeitig intravenöse Infusion einer 20 g/l D-Phenylalanin enthaltenden Lösung in einer 300 mg/kg Körpergewicht entsprechenden Menge. Infusionsdauer: 3,5 h.

Reduktion der Schmerzen während dieser Behandlung auf VAS-0. Nach Beendigung dieser beidohrigen Punktualstimulation mit Infusion Fortsetzung der Behandlung durch einohrige elektrische Punktualstimulation ohne Infusion über 4 Tage. Während dieser Zeit keinerlei Schmerzen. Nach 3 weiteren (therapiefreien) Tagen etwa VAS-5. Dieser Schmerzzustand daraufhin im Wesentlichen gleichbleibend, d.h. seit Anfang der Therapie auf die Hälfte gesenkt. 1 Monat danach wieder Punktualstimulation einohrig, ohne Infusion, 4 Tage, Schmerzreduktion von VAS-7 auf VAS-0. Nach 3 weiteren Tagen noch hinsichtlich Rücken- und Schulterschmerzen schmerzfrei. 10 Tage danach Punktualstimulation beidohrig mit Infusion wie oben ausgeführt. Völlige Schmerzfreiheit. Erst nach 6 Wochen Anstieg auf VAS-2, aber keine Schmerzmedikamente erforderlich, gute Beweglichkeit. Neuerlich Punktualstimulation einohrig ohne Infusion - Schmerzfreiheit.

Patientin geb. 1967

Monatelang unerträgliche Schmerzen (VAS-10) am rechten Sprunggelenk. Stark gehbehindert. 2 Krücken erforderlich. Opiate zur Schmerzlinderung. Starke Schlafmittel zur Ermöglichung einer Nachtruhe. Später Diagnose; durch virale Infektion entstandenes Knochenmarksödem. Entlastung des Beines und Cortisontherapie. Rückbildung des Ödems brachte jedoch keine Besserung des Schmerzzustandes im Fußbereich. Zusätzlich starke Rückenschmerzen (VAS-8).

Punktualstimulation ohne Infusion über 4 Tage an einem Ohr erbrachte eine deutliche Schmerzlinderung der Rückenschmerzen von VAS-8 auf VAS-5, jedoch keine Linderung der Schmerzen im Fußbereich. Darauf folgend Punktualstimulationstherapie mit Stimulation durch in beide Ohren eingestochene Nadelelektroden, denen elektrischer Strom zugeführt wurde, und gleichzeitige Verabreichung einer intravenösen Infusion einer 15 g/l D-Phenylalanin enthaltenden sterilen Lösung. Die Infusionsmenge wurde auf eine Verabreichung von 250 mg/kg Körpergewicht der Patientin abgestimmt. Die Fließgeschwindigkeit wurde entsprechend einer Infusionsdauer von 3 h eingestellt.

Dieser Punktualstimulationsvorgang führte zu völliger

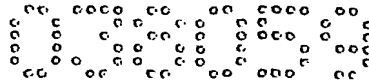
Schmerzfreiheit. Die Patientin konnte frei beweglich ohne Krücken die Ambulanz verlassen. Am selben Tag wurde ein Gerät für eine viertägige einohrige Punktualstimulation ohne Infusion appliziert. Während dieser Stimulation (4 Tage lang) im Wesentlichen schmerzfrei.

Nach einigen Tagen traten wieder zunehmend Schmerzen auf. Nach 1 Woche VAS-6. Es wurde neuerlich eine Punktualstimulation mit gleichzeitiger Infusion wie oben angeführt vorgenommen, in deren Verlauf wieder völlige Schmerzfreiheit (VAS-0) eintrat.

Es wurde vorgesehen, diese Schmerztherapie in voraussichtlich Wochenintervallen bis zum Abklingen der Viruserkrankung fortzusetzen. Nach zweimaliger jeweils viertägiger einohrig ausgeführter Stimulation war keine weitere Therapie mehr erforderlich. Patientin schmerzfrei.

Patient 46 Jahre

Nach Ganglionoperation an der linken Hand unerträgliche Schmerzen (VAS-10), welche zu einem ersten Revisionseingriff Anlass gaben, jedoch etwa 3 Wochen nach diesem wieder auftraten und nach einem zweiten Revisionseingriff sofort wieder aufgetreten sind. Ziehende, stechende Schmerzen bis in die Schulter. Infusionstherapie brachte keine Besserung. Etwa 1 Jahr nach der Ganglionoperation neuropathischer Schmerz, neuropathische Tendinopathie, VAS-10 - Opiate. Darauf folgende Laseroperation konnte den neuropathischen Schmerz zeitweise lindern, aber stechender Schmerz im Bereich des 1. und 2. Fingers blieb. Sudek. 6 Wochen nach Laseroperation dumpfer Schmerz im Unterarm. 10 Wochen nach Laseroperation weiter Schmerzen - Tendinopathie, Druckempfindlichkeit. 15 Wochen nach Laseroperation ziehende Schmerzen im Daumen. Später wieder fallweise Schmerzen VAS-8-9. Infiltration Scandicain gibt Besserung auf VAS-6. Später neuerlich Schmerzen: Daumen, linkes Handgelenk, Daumensattelgelenk druckschmerzhaft. 20 Monate nach der vorgenannten Laseroperation weitere Laserope-



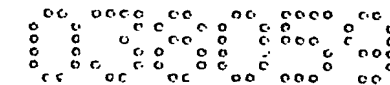
- 10 -

Schmerzlinderung durch medikamentöse Therapie erzielbar.

16 Monate nach zweiter Laseroperation vier Tage lang einohrige elektrische Punktualstimulation ohne Infusion. Keine Schmerzreduktion erzielbar. Daraufhin beidohrige Punktualstimulation mit gleichzeitiger intravenöser Infusion einer 20 g/l D-Phenylalanin enthaltenden Lösung. Die Punktualstimulation erfolgte durch Stromzufuhr an in beide Ohren eingestochene Nadel Elektroden. Infusionsdauer 4 h. Infusionsmenge entsprechend 300 mg/kg Körpergewicht. Im Zuge dieser Behandlung wurde ausgehend von VAS-10 völlige Schmerzfreiheit (VAS-0) erzielt. Die völlige Schmerzfreiheit ermöglichte ein problemloses Bewegen der Hand. Die Schmerzfreiheit währte 3 Tage. Danach Anstieg der Schmerzen auf VAS-4. Daraufhin wurde eine weitere Punktualstimulation wie oben vorgesehen.

Patentansprüche:

1. Verwendung einer sterilen wässrigen Lösung einer den enzymatischen Abbau von endogenen Opioid-Neuropeptiden hemmenden Substanz zur Herstellung eines zur intravenösen Infusion vorgesehenen Präparates für die Wirkungsintensivierung einer Punktualstimulationstherapie, bei der elektrischer Strom über in die Haut eingestochene Nadelelektroden zugeführt wird.
2. Verwendung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass eine sterile wässrige Lösung mit einem Gehalt an der einen enzymatischen Abbau von endogenen Opioid-Neuropeptiden hemmenden Substanz, insbesondere D-Phenylalanin, von mindestens 5 g/l angewendet wird.
3. Verwendung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass eine sterile wässrige Lösung mit einem Gehalt an D-Leucin von mindestens 5 g/l angewendet wird.
4. Verwendung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass eine sterile wässrige Lösung von D-Phenylalanin und D-Leucin mit einem Summengehalt von mindestens 5 g/l angewendet wird.
5. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass eine zusätzlich ein Antiemetikum enthaltende sterile wässrige Lösung angewendet wird.
6. Verfahren zur Punktualstimulationstherapie, bei welcher elektrischer Strom über in die Haut eingestochene Nadelelektroden zugeführt wird, wobei ergänzend ein die Wirkung dieser Stimulation intensivierendes Präparat, welches eine den enzymatischen Abbau von endogenen Opioid-Neuropeptiden hemmende Substanz enthält, in Form einer intravenösen Infusion verabreicht wird.



- 12 -

wässrige Lösung in Form einer intravenösen Infusion verabreicht wird.

9. Verfahren nach Anspruch 6, wobei eine D-Phenylalanin und D-Leucin enthaltende wässrige Lösung in Form einer intravenösen Infusion verabreicht wird.

10. Verfahren nach Anspruch 7, wobei D-Phenylalanin in einer Menge von mehr als 0,1 g pro Kilo Körpergewicht des Behandelten in Form einer intravenösen Infusion verabreicht wird.

11. Verfahren nach Anspruch 7, wobei eine D-Phenylalanin in einer Konzentration von mindestens 5 g/l enthaltende wässrige Lösung verabreicht wird.

12. Verfahren nach einem der Ansprüche 6 bis 11, wobei eine zusätzlich ein Antiemetikum enthaltende Lösung in Form einer intravenösen Infusion verabreicht wird.

13. Verfahren nach einem der Ansprüche 6 bis 11, wobei die Dauer der Infusion mindestens eine Stunde beträgt.

14. Verfahren nach einem der Ansprüche 6 bis 11, wobei die Dauer der Infusion 2 bis 3 Stunden beträgt.

15. Verfahren nach einem der Ansprüche 6 bis 11, wobei die intravenöse Infusion während der mit Zufuhr elektrischen Stromes erfolgenden Punktualstimulation vorgenommen wird.

16. Verfahren nach einem der Ansprüche 6 bis 11, wobei die intravenöse Infusion mindestens 10 min vor dem Beginn der Punktualstimulation begonnen wird und während der mit Zufuhr elektrischen Stromes erfolgenden Punktualstimulation fortgesetzt wird.

17. Verfahren nach Anspruch 6, wobei die Punktualstimulation durch Stromzufuhr über an sensitiven Punkten beider Ohren eingestochene Nadelelektroden vorgenommen wird.

18. Verfahren nach Anspruch 17, wobei die Behandlung an mehreren

3

—

• • •



1. The first group of respondents (n = 10) was composed of students who had completed the course and were currently employed in a position related to their field of study. These respondents were contacted via email and invited to participate in the study. The second group (n = 10) was composed of students who had completed the course and were currently employed in a position unrelated to their field of study. These respondents were contacted via email and invited to participate in the study. The third group (n = 10) was composed of students who had completed the course and were currently unemployed. These respondents were contacted via email and invited to participate in the study. The fourth group (n = 10) was composed of students who had completed the course and were currently employed in a position related to their field of study. These respondents were contacted via email and invited to participate in the study. The fifth group (n = 10) was composed of students who had completed the course and were currently employed in a position unrelated to their field of study. These respondents were contacted via email and invited to participate in the study. The sixth group (n = 10) was composed of students who had completed the course and were currently unemployed. These respondents were contacted via email and invited to participate in the study. The seventh group (n = 10) was composed of students who had completed the course and were currently employed in a position related to their field of study. These respondents were contacted via email and invited to participate in the study. The eighth group (n = 10) was composed of students who had completed the course and were currently employed in a position unrelated to their field of study. These respondents were contacted via email and invited to participate in the study. The ninth group (n = 10) was composed of students who had completed the course and were currently unemployed. These respondents were contacted via email and invited to participate in the study. The tenth group (n = 10) was composed of students who had completed the course and were currently employed in a position related to their field of study. These respondents were contacted via email and invited to participate in the study.

Zusammenfassung:

Verwendung einer sterilen wässrigen Lösung einer den enzymatischen Abbau von endogenen Opioid-Neuropeptiden, insbesondere Ekephalinen, hemmenden Substanz zur Herstellung eines zur intravenösen Infusion vorgesehenen Präparates für die Wirkungsintensivierung einer mit elektrischem Strom erfolgenden Punktualstimulationstherapie. Eine solche Substanz ist z.B. D-Phenylalanin.

Durch die Infusion des Präparates kann auch in schwierig therapierbaren Fällen eine wirkungsvolle Schmerzreduktion bis hin zur Schmerzausschaltung erzielt werden.

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record.**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.